10/510485, 485
Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/085395 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: G01N 30/82, B01L 3/00, G01N 1/18

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03014

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. März 2003 (21.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 21 957.5 9. April 2002 (09.04.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN** [DE/DE]; Unter den Linden 6, 10099 Berlin (DE). **L.U.M. GMBH** [DE/DE]; Rudower Chaussee 5, 12489 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **EHWALD, Rudolf** [DE/DE]; Strelitzer Str. 56, 10115 Berlin (DE). **LERCHE, Dietmar** [DE/DE]; Teutonenstr. 68a, 12524 Berlin (DE). **WOEHLECKE, Holger** [DE/DE]; Singerstr. 1, 10179 Berlin (DE).

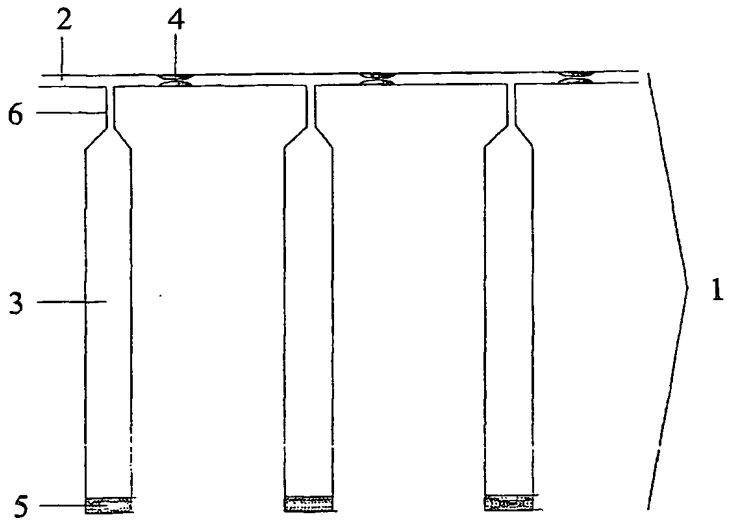
(74) Anwälte: **HENGELHAUPT, Jürgen, D.** usw.; GULDE HENGELHAUPT ZIEBIG & SCHNEIDER, Schützenstrasse 15 - 17, 10117 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AUTOMATIC SAMPLE COLLECTOR

(54) Bezeichnung: AUTOMATISCHER PROBENSAMMLER



(57) Abstract: The invention relates to an automatic sample collector for liquids which are discharged from a chromatographic column, a dialysis apparatus, or a reaction container, for example, and are consecutively collected at a given volume division, a method for collecting samples of a liquid in a predefined chronological sequence, and uses of the inventive sample collector. The volume is divided by assigning one or several gas-permeable liquid barriers (4, 5) to each collection container (3). The sample collector can be produced as one piece which is for single use and is made of polypropylene, Teflon, or other suitable materials. The inventive sample collector has the advantage that it requires no source of energy and can be autoclaved and miniaturized, among other things. The design of the inventive sample collector makes it possible to keep the content of the collection containers free from oxygen or immediately freeze the liquid flowing into the collection containers.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/085395 A1

MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft einen automatischen Probensammler für Flüssigkeiten, die z.B. aus einer Chromatographiesäule, einer Dialyseapparatur oder einem Reaktionsgefäß austreten und nacheinander mit einer definierten Volumenteilung gesammelt werden, ein Verfahren zum Sammeln von Proben einer Flüssigkeit in festgelegter zeitlicher Reihenfolge sowie Verwendungen des erfindungsgemäßen Probensammlers. Die Volumenteilung erfolgt erfindungsgemäß durch Zuordnung einer oder mehrerer gasdurchlässiger Flüssigkeitsbarrieren (4, 5) zu jedem Sammelgefäß (3). Der Probensammler kann als Einwegartikel aus Polypropylen, Teflon oder anderen geeigneten Materialien in einem Stück hergestellt werden. Vorteile der Erfindung sind u.a. die Entbehrlichkeit einer Energiequelle, die Autoklavierbarkeit und die Miniaturisierbarkeit des Sammelgerätes. Der Bau des erfindungsgemäßen Probensammlers ermöglicht es, den Inhalt der Sammelgefäße frei von Sauerstoff zu halten oder die in die Sammelgefäße einströmende Flüssigkeit sofort einzufrieren.

Automatischer Probensammler

Beschreibung

Die Erfindung betrifft einen automatischen Probensammler, ein Verfahren zum Sammeln von Proben sowie Verwendungen des erfindungsgemäßen Probensammlers.

Für das Sammeln flüssiger Volumenfraktionen des Eluates von Chromatographiesäulen oder des Abflusses eines Reaktionsgefäßes, z.B. eines Bioreaktors, werden üblicherweise Fraktionssammler eingesetzt, bei denen die Volumendosierung z.B. durch einen Siphon, einen Tropfenzähler oder die Flusszeit bei konstanter Fließgeschwindigkeit erfolgt. Diese für den Laborbetrieb entwickelten Geräte enthalten Elektromotore und verschiedene andere mechanische Konstruktionen mit beweglichen Elementen, mit deren Hilfe die Sammelgefäße und der Zufluss beim Gefäßwechsel zueinander positioniert werden. Handelsübliche Fraktionssammler verhindern nicht den Kontakt der Atmosphärenluft und der in ihr vorhandenen Mikroorganismen mit der zu sammelnden und zu portionierenden Flüssigkeit. Sie können nicht ohne zusätzliche und kostenaufwendige Schutzmaßnahmen eingesetzt werden, wenn in den gesammelten Volumenfraktionen flüchtige oder oxidationsempfindliche Stoffe oder solche Stoffe, die durch Mikroorganismen oder Enzyme leicht zersetzt werden, analysiert werden sollen. Handelsübliche Fraktionssammler müssen für den Batteriebetrieb umgebaut werden, wenn sie im Freiland eingesetzt werden sollen. Ihre Anwendung unter Wasser ist nicht möglich.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zum Sammeln und abgeschlossenem Aufbewahren von flüssigen Proben zur schaffen, wobei die Vorrichtung einfach und preiswert herstellbar, miniaturisierbar sowie mit weiteren Elementen wie Kühleinrichtungen koppelbar sein soll und das Verfahren eine effektive Automatisierung sowie die Sammlung auch sehr kleiner Proben ermöglichen und ohne die Zuführung von elektrischer Energie realisierbar sein soll.

Es ist weiterhin Aufgabe der Erfindung, neue Anwendungsbereiche automatischer Probensammler zu erschließen.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch einen automatischen Probensammler mit den in Anspruch 1 genannten Merkmalen und ein Verfahren zum Sammeln von Flüssigkeitsproben mit den in Anspruch 15 genannten Merkmalen gelöst.
Das Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer von der Stromversorgung potentiell unabhängigen automatischen Vorrichtung und eines von der Stromversorgung potentiell unabhängigen Verfahrens zum Sammeln von flüssigen Proben, welche es ermöglichen, aus einem Flüssigkeitsstrom definierte Volumenfraktionen abzulegen, ohne dass hierfür eine mechanische Konstruktion mit beweglichen Elementen erforderlich ist und die zu fraktionierende und zu sammelnde Flüssigkeit vom äußeren Medium abzuschließen und vom Kontakt mit der sauerstoffhaltigen Luft oder mit Mikroorganismen bzw. aktiven Enzymen zu schützen. Der automatische Probensammler ermöglicht die zeitlich geordnete Ablage von Proben mit unterschiedlichen Volumina, auch sehr kleiner, wenige µl umfassender Proben und ist potentiell selbst miniaturisierbar. Außerdem ermöglicht der automatische Probensammler bei Bedarf, in Verbindung mit einer Kühlvorrichtung, das Einfrieren der gesammelten Proben.

Der automatische Probensammler zeichnet sich dadurch aus, dass ein oder mehrere in Reihe an einer Förderleitung angeordnete Sammelgefäße über eine durchströmbare Flüssigkeitszuleitung mit der Förderleitung verbunden sind und die Förderleitung nach jeder Flüssigkeitszuleitung eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere enthält. Außerdem ist im Sammelgefäß eine Vorrichtung zur Beendigung des Flüssigkeitsstromes nach Füllung des Sammelgefäßes unentbehrlich.

Die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere in der Förderleitung ermöglicht im trockenen Zustand das Abströmen des durch die Probeflüssigkeit verdrängten Gases durch die Förderleitung und bricht nach Kontakt mit der Flüssigkeit und Überschreiten einer kritischen Druckdifferenz zusammen, d.h. sie wird für die Probeflüssigkeit durchlässig. Diese Eigenschaft haben für den Fall einer wässrigen Probeflüssigkeit bekanntlich dünne Kapillare oder grobe Partikelfilter aus einem hydrophoben Material, z.B. Polyethylen, Teflon oder dergleichen mit einem Poren- oder Kapillar-Radius im Bereich von 10 bis 100 Mikrometer. Es bestehen verschiedene andere bekannte Möglichkeiten für die Herstellung einer gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarriere mit definierter und begrenzter Druckbeständigkeit, z.B. das Beschichten einer Stahlkanüle oder Glaskapillare mit hydrophobem Material oder die Einführung einer Packung hydrophober Partikeln in die Förderleitung. Gasdurchlässige Flüssigkeitsbarrieren auf der Grundlage von Benetzungswiderständen an der Innenwand von Poren oder Kapillaren, die bei einer definierten Druckdifferenz zusammenbrechen, können bekanntlich auch für zahlreiche nichtwässrige Flüssigkeiten in definierter Weise eingerichtet werden. Voraussetzung hierfür ist, dass der Grenzwinkel der Flüssigkeit in den Kapillaren oder Poren einen Wert über 90° annimmt. Gasdurchlässige Flüssigkeitsbarrieren sind auch auf der Grundlage der Quellung eines Gels oder Feststoffs herstellbar. Selbst wenn solche Flüssigkeitsbarrieren nicht bei einem kritischen Druck zusammenbrechen, kann mit Hilfe eines Bypasses mit Überdruckventil eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere hergestellt werden, die bei einem kritischen Druck zusammenbricht. Daher ist die Erfindung nicht auf Flüssigkeiten, für die ein gasdurchlässiges Kapillar- oder Porensystem mit einer ausreichenden und begrenzten Kapillardepression existiert, beschränkt.

Für das Funktionieren des erfindungsgemäßen Probensammlers ist es notwendig, dass die Strömung in der Flüssigkeitszuleitung zum Sammelgefäß nach dessen Füllung unterbrochen wird. Ausserdem ist normalerweise das Entweichen des bei der Füllung des Sammelgefäßes verdrängten Gas aus dem Sammelgefäß, bzw. eine Gasableitung aus dem Sammelgefäß notwendig. Auf die Gasableitung kann u.U. verzichtet werden, wenn die Flüssigkeit im Sammelgefäß gefriert und bei einem bestimmten Füllstand die Flüssigkeitsableitung vereist, worauf weiter unten einzugehen ist. Erfindungsgemäß kann die Gasableitung am Sammelgefäß eine zweite gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere enthalten oder als solche gestaltet sein, wobei diese zweite gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere bei einer deutlich höheren Druckdifferenz als die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere in der Förderleitung zusammenbricht. Die Flüssigkeitsbarriere in der Gasableitung beendet das Strömen der Flüssigkeit durch die Flüssigkeitszuleitung nach der Füllung des Sammelgefäßes. Der erfindungsgemäße Probensammler benötigt für das zeitlich geordnete Ablegen von Flüssigkeitsproben aus einem vorhandenen Strom keine beweglichen festen Teile.

Die Erfindung wird nachfolgend in Ausführungsbeispielen anhand der Figuren erläutert. Es zeigen Figur 1a und Figur 1b zwei verschiedene Realisierungsmöglichkeiten für die Gasableitung aus den Sammelgefäßen im erfindungsgemäßen Probensammler.
Figur 1a zeigt schematisch einen automatischen Probensammler, bei dem die Gasableitung über den nicht gefüllten Teil der Förderleitung erfolgt. Figur 1b zeigt schematisch einen automatischen Probensammler, bei dem die Gasableitung auf einem anderen Wege als über die Förderleitung erfolgt.

Bei dem in Figur 1a dargestellten Ausführungsbeispiel weist jedes Sammelgefäß 3 eine von der Förderleitung 2 ausgehende Flüssigkeitszuleitung 6 sowie darauf folgend in Flussrichtung eine zur Förderleitung 2 führende Gasableitung 7 auf.

Zwischen der Abzweigung der Flüssigkeitszuleitung 6 und der Einmündung der Gasableitung 7 enthält die Förderleitung 2 die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 4, die bei einer definierten und begrenzten Druckdifferenz zusammenbricht. Um nach Füllung eines Sammelgefäßes 3 das Abströmen der Flüssigkeit durch die Gasableitung 7 zu verhindern, enthält die Gasableitung 7 eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5, deren Zusammenbruch eine höhere Druckdifferenz erfordert als der Zusammenbruch der Flüssigkeitsbarriere 4. Der Staudruck der Flüssigkeit nach Füllung des Sammelgefäßes 3 führt daher zum Zusammenbrechen der Flüssigkeitsbarriere 4, wodurch die Füllung des nächsten Sammelgefäßes 3 eingeleitet wird. Die Förderleitung 2 kann mit einer Fördervorrichtung 8 verbunden sein. Wird als Fördervorrichtung anstelle einer Pumpe ein Druck- oder Unterdruckgefäß verwendet, ist für bestimmte Anwendungen die Einführung eines Ventiles 9 notwendig. Die Pumpe 8 oder das Ventil 9 können für bestimmte Anwendungen durch einen Zeitgeber, z.B. eine Schaltuhr oder ein Zeitprogramm gesteuert werden. Für bestimmte Anwendungen ist es sinnvoll, in der Förderleitung 2 einen Drucksensor 10 vor dem ersten Sammelgefäß 3 vorzusehen. Mit letzterem kann die Zunahme des Druckes in der Förderleitung nach der Füllung eines jeden Sammelgefäßes und die Abnahme des Druckes in der Förderleitung 2 beim Zusammenbruch einer jeden in der Förderleitung 2 liegenden gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarriere 4 erfasst werden. Mit Hilfe einer geeigneten Steuerung kann diese Druckänderung als Signal zur Unterbrechung des Flüssigkeitsstromes durch Abschalten der Pumpe 8 oder Verschluss des Ventils 9 genutzt werden.

Figur 1b zeigt schematisch eine besonders einfache Ausführung des Probesammlers 1, bei dem das beim Füllen der Proben entweichende Gas direkt an die Atmosphäre abgegeben wird. Ebenso kann, wenn die Anwendung es erfordert, ein gesonderter Gasableitungskanal oder ein abgeschlossener Gasraum zur Aufnahme des abgegebenen Gases vorgesehen werden. Bei dieser Ausführung ist das Sammelgefäß 3 mit der Förder-

leitung 2 nur durch die Flüssigkeitszuleitung 6 verbunden. Das bei der Füllung eines Sammelgefäßes 3 mit Flüssigkeit verdrängte Gas kann durch die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5 aus dem Sammelgefäß 3 entweichen. Die Flüssigkeitsbarriere 5 ist eine feinporige gasdurchlässige Membran, die das Sammelgefäß 3 abschließt und selbst bei einer relativ hohen Druckdifferenz für die zu sammelnde Flüssigkeit undurchlässig ist. Wenn ein Sammelgefäß 3 gefüllt ist, kommt es durch Stau der Flüssigkeit an den gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarrieren 4 und 5 zum Anstieg des Druckes in der Förderleitung 2, bis die schwächere Barriere 4 zusammenbricht. Hierdurch kann die Füllung des nächsten Sammelgefäßes 3 eingeleitet oder der Fluss durch die Förderleitung 2 fortgesetzt werden. Die erfindungsgemäße Anordnung der gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarrieren 4, 5 bewirkt bei Vorliegen einer Reihe von Sammelgefäßen 3, dass sich bei der kontinuierlichen Strömung der Flüssigkeit in der Förderleitung 2 ein Sammelgefäß 3 nach dem anderen füllt.

Sämtliche Teile des erfindungsgemäßen Probensammlers 1 können aus einem oder mehreren autoklavierbaren und chemisch resistenten Stoffen, z.B. Glas, Polypropylen und/oder Teflon bestehen. Der erfindungsgemäße Probensammler 1 eignet sich für die Produktion und den Einsatz als Einwegprodukt. In einem Probensammler 1 können erfindungsgemäß alle Hohlräume und Kanäle, einschließlich der Sammelgefäße 3, in einen Feststoff eingearbeitet, z.B. eingepresst oder eingeätzt werden. Der erfindungsgemäße Probensammler 1 kann aus einem einzigen Feststoffkörper oder aus einer Förderleitung 2 mit eingearbeiteten Benetzungsbarrieren und von diesem abtrennbaren Sammelgefäßen bestehen.

Ist die Flüssigkeitsbarriere 5 eine feinporige bakteriendichte Membran aus Polypropylen oder Teflon, können die Proben mit einer Kanüle entnommen werden. Die Sammelgefäße 3 können an der Förderleitung 2 durch eine Steckverbindung angeschlossen sein, so dass die Proben durch Lösen der Steckverbindung entnommen werden können.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Entnahme einer Probe aus einem Flüssigkeitsstrom besteht darin, dass die Flüssigkeit, von der die Probe entnommen werden soll, in eine Förderleitung 2 mit einem Sammelgefäß 3, einer Flüssigkeitsbarriere 4 und mindestens einer Flüssigkeitszuleitung 6 geführt wird.
Dabei führt die Undurchlässigkeit der Flüssigkeitsbarriere 4 für die Probeflüssigkeit dazu, dass sich das vor dieser Barriere angeordnete Sammelgefäß 3 füllt. Nach dessen Füllung wird der Flüssigkeitsstrom durch die Flüssigkeitszuleitung 6 gestoppt. Hierdurch kommt es automatisch zum Anstieg der Druckdifferenz zwischen dem flüssigkeitsgefüllten und dem übrigen Teil der Förderleitung 2, wodurch die Flüssigkeitsbarriere 4 zusammenbricht und der Flüssigkeitsstrom durch die Förderleitung 2 fortgesetzt wird. Sind mehrere Sammelgefäße 3 mit der Förderleitung 2 verbunden, werden sie, eines nach dem anderen, gefüllt, indem eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 4 nach der anderen nach Überschreiten ihrer kritischen Druckdifferenz zusammenbricht. Die Unterbrechung der Strömung in der Flüssigkeitszuleitung 6 kann durch den Stau an einer druckbeständigeren gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarriere 5 oder auf andere Weise durchgeführt werden.
Ein mögliches Verfahren zur Unterbrechung der Strömung in der Flüssigkeitszuleitung 6 ist die Vereisung der Flüssigkeitszuleitung 6 nach Erreichen eines bestimmten Füllstandes. Wenn z.B. das Sammelgefäß 3 durch eine Flüssigkeitszuleitung 6 mit der Förderleitung 2 verbunden ist und das Sammelgefäß 3 unter den Gefrierpunkt gekühlt wird, gefriert die in das Sammelgefäß 3 tropfende oder einströmende Probeflüssigkeit. Der Gasableitungskanal oder die Flüssigkeitszuleitung 6 wird bei einem bestimmten Füllstand durch das gebildete Eis verschlossen, und dies unterbricht die Strömung durch die Flüssigkeitszuleitung 6. Eine Kühlung der Probeflüssigkeit und oder ihr Gefrieren kann auch aus anderen Gründen vorteilhaft sein.

Die Bewegung bzw. Führung der Flüssigkeit in die Sammelgefäße 3 kann mit konstanter Fließgeschwindigkeit aber auch mit zeitlich veränderlicher Fließgeschwindigkeit durchgeführt werden. Haben die Sammelgefäße 3 ein definiertes Volumen, kann unabhängig von der Fließgeschwindigkeit jedem Sammelgefäß 3 ein bestimmtes Volumen zugeordnet werden. Sind die Fließgeschwindigkeit und das Volumen der Sammelgefäße 3 bekannt, ergibt sich automatisch für jede abgelegte Probe eine bestimmte Füllzeit.

Die Art des Antriebes, mit welcher die Flüssigkeit in den erfindungsgemäßen Probensammler 1 bewegt bzw. geführt wird, ist für das erfindungsgemäße Verfahren nicht wesentlich. Alle technischen Lösungen, die eine Druckdifferenz zwischen dem flüssigkeitsgefüllten und dem übrigen Teil der Förderleitung 2 erzeugen, können für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann so durchgeführt werden, dass sich die Sammelgefäße 3 bei kontinuierlichem Fluss nacheinander mit Flüssigkeit füllen. Andererseits kann auch nach jedem Füllvorgang oder nach einer Serie von Füllvorgängen der Fluss unterbrochen werden, um das Sammeln der Proben nach einem bestimmten Zeitprogramm diskontinuierlich vorzunehmen. Um zu gewährleisten, dass eine Unterbrechung immer genau nach Füllung eines Sammelgefäßes 3 erfolgt, kann die nach Füllung eines Sammelgefäßes 3 in der Förderleitung 2 zwangsläufig auftretende Druckänderung ausgenutzt werden. Der Druck in der Förderleitung 2 steigt nach der Füllung eines Sammelgefäßes 3 an und sinkt beim Durchbruch durch die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 4 wieder ab. Die genannte Druckänderung kann mit dem Drucksensor 10 gemessen und als Signal genutzt werden, um nach der Füllung eines oder mehrerer Sammelgefäße 3 über die Steuerung eines Einlassventils 9 oder die Steuerung der Förderpumpe 8 den Fluss in den Probensammler 1 zu unterbrechen. Eine Schaltuhr oder ein elektronisch gespeichertes Programm kann dafür eingesetzt werden, dass diese Unterbrechung nach einem vorgegebenen Zeitregime beendet wird. Auf diese Weise können

unabhängig von der Pumpgeschwindigkeit die Sammelgefäße 3 in einem voreingestellten längeren Zeitabstand oder entsprechend einem voreingestellten längeren Zeitregime gefüllt werden. Dies ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn die gesammelten Flüssigkeitsproben kurze Zeitausschnitte in einem insgesamt lange dauernden Sammelzeitraum repräsentieren sollen.

Die erfindungsgemäßen Anwendungen des automatischen Probensammlers ergeben sich aus verschiedenen vorteilhaften Eigenschaften. Er kann vorteilhaft als Einwegartikel hergestellt und eingesetzt werden, um Volumenfraktionen aus dem Ablauf einer Chromatographie-Säule, eines Reaktionsgefäßes, eines Fermentors, einer Dialyse- oder Ultrafiltrations-Sonde, eines Blut-Katheters und dergleichen zu sammeln. Zur Fixierung der Probebestandteile bzw. zur Unterbindung des Mikrobenwachstums können die Sammelgefäße 3 ein Schutzgas oder zur Fixierung geeignete Stoffe enthalten oder in einer Kühlvorrichtung untergebracht sein. Wegen der Miniaturisierbarkeit des Probensammlers 1 und seines kompakten Baues kann er an einem Tier oder dem Menschen befestigt und mit einer Peltier-Kühlvorrichtung versehen werden, um die Sammelgefäße 3 selektiv zu kühlen.
Vorteilhafte Anwendungen des erfindungsgemäßen automatischen Probensammlers werden an den folgenden Beispielen dargestellt.

Beispiel 1
Der erfindungsgemäße Probensammler 1 wird an einer HPLC-Anlage zum Sammeln von Fraktionen mit sauerstoffempfindlichen Substanzen eingesetzt. Hierzu werden vor dem Auftragen der Probe und dem Anschluss des Probensammlers 1 die Säule und der Detektor mit einem Puffer durchspült, der mit reinem Stickstoff gesättigt ist. Der eingesetzte erfindungsgemäße Probensammler 1 ist vor dem Einsatz an beiden Enden verschlossen und mit reinem Stickstoff gefüllt. Die als Gasab-

leitung nach Figur 1a dienende Förderleitung 2 endet in einen Zylinder mit dichtem und leicht gleitenden Kolben. Da die HPLC -Anlage mit konstanter Flussrate betrieben wird, können die nacheinander gefüllten Sammelgefäße 3 den am Detektor aufgezeichneten Peaks zugeordnet werden.

Beispiel 2

Der in Figur 1a schematisch dargestellte Probensammler 1 wird unter Wasser eingesetzt, z.B. um im Laufe einer längeren Untersuchung zu frei wählbaren Zeiten oder nach einem festeingestellten Zeitregime Proben mit definiertem Volumen aus dem Interstitialwasser des Wurzelraumes von im Wasser stehenden Schilfpflanzen zu entnehmen und nacheinander abzulegen. Zu diesem Zweck wird beispielsweise in den Wurzelbereich eine Mikrofiltrations-Sonde eingeführt und über einen Polypropylenschlauch an den erfindungsgemäßen Probensammler 1 angeschlossen. In der Förderleitung 2 des Probensammlers 1 sind vor dem ersten Sammelgefäß 3 nacheinander das Ventil 9, ein flußbegrenzender Widerstand in Form einer Kapillare, und der Drucksensor 10 angeordnet. Hinter dem letzten Sammelgefäß 3 ist die Förderleitung an ein größeres Unterdruckgefäß angeschlossen, in welchem der Druck gegenüber Atmosphärendruck um ca. 20 kPa gesenkt wird. Alle Teile des Probensammlers 1 liegen unter Wasser. Der flussbegrenzende Widerstand bewirkt, dass die im Unterdruckgefäß angelegte Druckdifferenz zum Atmosphärendruck nahezu ungemindert am Drucksensor 10 anliegt, bis das Sammelgefäß 3 mit Flüssigkeit gefüllt ist. Sobald die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5 den Fluss unterbricht, steigt der Druck im flüssigkeitsgefüllten Teil der Förderleitung 2 an, bis die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 4 zusammenbricht und durchströmt wird. Dies führt dazu, dass der Druck am Drucksensor 10 wieder absinkt. Das Ventil 9 ist mit einer Steuervorrichtung verbunden, die so eingerichtet ist, dass es geschlossen wird, wenn der Druck am Drucksensor 10 zweimal nacheinander absinkt. In jedem gewählten Messzeitraum werden daher zwei Sammelgefäße 3 gefüllt, an-

schließend ist die Probenahme vorübergehend unterbrochen. Für die Analyse wird das zweite der bei der Probenahme gefüllten Sammelgefäße 3 eingesetzt. Hierdurch wird die Vermischung der zu analysierenden Proben mit dem geringen Volumen der in der Förderleitung 2 stehenden Flüssigkeit vermieden. Das Ventil 9 wird zur gewünschten Zeit von Hand oder mit einem automatischen Steuerung mit voreingestellten Zeitgeber geöffnet, um die nächsten beiden Sammelgefäße 3 zu füllen.

Beispiel 3

Der Probensammler 1 wird genutzt, um bakterienfreie Proben aus einem Fermentor in regelmäßigen Abständen für die Analytik zu entnehmen und nacheinander abzulegen. Hierzu wird beispielsweise der erfindungsgemäße Probensammler 1 vor dem Autoklavieren des Fermentors an einen im Fermentor integrierten Port mit einem Mikrofilter aus autoklavierbarem Polypropylen oder Teflon angeschlossen. Der Probensammler 1 besteht aus autoklavierbarem Polypropylen. Die gasgefüllte Förderleitung 2 führt nach dem letzten Sammelgefäß 3 in ein wassergefülltes Gefäß mit wassergefülltem Ableitungsschlauch, der für den Anschluss einer Peristaltikpume vorgesehen ist. Der Fermentor und der angeschlossene Probensammler 1 werden gemeinsam autoklaviert. Während des Fermentorbetriebes werden mit Hilfe der Peristaltikpumpe nach einem vorgegebenen Zeitprogramm Proben gesammelt.

Beispiel 4

Der Probensammler 1 wird mit dem Abfluss eines Dialysegerätes verbunden, um in zeitlich geordneter Weise unter Wasser Dialysatproben vom Grund eines Gewässers zu entnehmen. Der hierzu verwendete Probensammler 1 besitzt eine von der Förderleitung 2 unabhängige Gasableitung über eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5, wie sie in Figur 1b schematisch dargestellt ist. Die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5 grenzt an einen Gasableitungskanal, der in den Probensammler 1 integriert und mit einem Gasableitungs-

schlauch verbunden ist, der aus dem Wasser ragt. In der Zuleitung zum Dialysegerät befindet sich eine mit Batterie oder Federkraft betriebene Kolbenpumpe, welche aus einem Vorratsgefäß reines Wasser mit konstanter Flussrate in das Dialysegerät einströmen lässt. Die Geschwindigkeit des Durchflusses durch das Dialysegerät ist konstant und liegt unter der kritischen Geschwindigkeit für die Einstellung des Diffusionsgleichgewichtes für die Analyten. Sie wird so gewählt, dass die Sammelgefäße 3 des Fraktionssammlers im gewählten Untersuchungszeitraum gefüllt werden. Hierdurch kann der Füllung jedes Sammelgefäßes 3 mit dem Dialysat ein bestimmter Zeitabschnitt zugeordnet werden.

Beispiel 5

Der Probensammler 1 wird eingesetzt, um die elektroosmotisch aus einer Kapillarelektrophoreseapparatur austretenden Proben getrennt zu sammeln.

Der Probensammler 1 besteht aus einem Feststoffkörper aus Silizium, Polypropylen oder ähnlichem mit eingearbeiteten Kanälen, Filtern und Räumen, welche entsprechend der Figur 1b die Förderleitung 2, Flüssigkeitszuleitung 6, die Flüssigkeitsbarrieren 4 und 5 sowie die Sammelgefäße 3 repräsentieren. Das Volumen der Sammelgefäße 3 beträgt einige μl, das Volumen der übrigen Kanäle, d.h. der Förderleitung2 der Flüssigkeitszuleitung 6 und Gasableitung 7, beträgt Bruchteile eines μl. Der Probensammler 1 wird durch eine dichte Verbindung zwischen einer Grundplatte, in welche die Förderleitung 2 und die angeschlossenen Sammelgefäße 3 sowie die Flüssigkeitsbarriere 4 eingearbeitet wurden, und einer passenden Deckplatte, z.B. durch Bonden oder Pressen, hergestellt. Der Probensammler 1 enthält einen Gasableitungskanal, der an die Flüssigkeitsbarriere 5 grenzt und nach aussen durch ein Silikongummi-Diaphragma abgegrenzt ist. Zur Entnahme der Probe werden das Diaphragma und die Flüssigkeitsbarriere 5 mit einer Kapillare oder Kanüle durchstochen.

Beispiel 6.

Der Probesammler 1 wird genutzt, um Proben aus einem Reaktionsgefäß oder lebende Zellsuspensionen aus einem Bioreaktor zu sammeln und sofort nach dem Eintropfen in die Sammelgefäße 3 einzufrieren. Er besitzt eine Peltier-Kühlvorrichtung, die es ermöglicht, dass die Sammelgefäße 3 bei einer Temperatur unter dem Gefrierpunkt des Wassers gehalten werden. Die Kühlung wird so eingestellt, dass die Förderleitung 2 eine Temperatur über dem Gefrierpunkt des Wassers hat. Die Sammelgefäße 3 sind aufrecht im Schwerefeld positioniert und die Förderleitung 2 liegt über den Sammelgefäßen 3, die mit ihr durch eine Flüssigkeitszuleitung 6 und eine Gasableitung 7 verbunden sind (vergl. Figur 1a). Eine Flüssigkeitsbarriere 5 in der Gasableitung ist nicht erforderlich. Sobald das gebildete Eis die Gasableitung 7 des Sammelgefäßes 3 verstopft, steigt der Druck der Flüssigkeit in der Förderleitung 2 an, die Flüssigkeitsbarriere 4 bricht zusammen und die Füllung des nächsten Sammelgefäßes 3 setzt ein.

Beispiel 7

Der Probesammler 1 wird am menschlichen oder tierischen Körper befestigt und zur Analyse der Dynamik eines Arzneistoffes verwendet. Die Sammelgefäße 3 sind, wie in Figur 1b dargestellt, als blind endende Kanäle mit einem annähernd isodiametrischen 4 mm starken Querschnitt und einer Länge von 2 cm gestaltet. Die Flüssigkeitszuleitung 6 ist ein 1 mm weiter Kanal. An dem von der Förderleitung 2 entfernten Ende des Sammelgefäßes 3 befindet sich, wie in Figur 1b schematisch dargestellt, eine gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 5 in Form einer feinporigen Polypropylenmembran mit 200 nm Porenweite. Nach jeder Abzweigung einer Flüssigkeitszuleitung 6 zu einem Sammelgefäß 3 enthält die Förderleitung 2 als gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere 4 eine Polypropylenkapillare mit einem Durchmesser von 200 μm. Die Förderleitung 2 endet nach dem letzten Sammelgefäß 3 mit einer feinporigen Polypropylenmembran. Alle durchströmten

Teile sind autoklaviert. Der Probensammler 1 ist an ein Blutentnahmekatheter angeschlossen und mit einer batteriegetriebenen Mikro-Schlauchpumpe als Fördervorrichtung 8 verbunden, die auf der Förderleitung 2 , wie in Abb. 1a dargestellt, vor einem Drucksensor 10 liegt. Die nach der Füllung eines Sammelgefäßes 3 auftretende Druckänderung wird als Signal für die vorübergehende Unterbrechung des Pumpvorganges eingesetzt. Die Pumpe ist an eine programmierbare Steuervorrichtung angeschlossen, wird anschließend an jede Unterbrechung nach einem programmierten Zeitprogramm eingeschaltet und wird wieder abgeschaltet, wenn das nächste Sammelgefäß 3 gefüllt ist. Wenn alle Sammelgefäße 3 gefüllt sind und die Flüssigkeit sich an der feinporigen Polypropylenmembran am Ende der Förderleitung 2 staut, wird ein höheres Staudruckniveau erreicht. Es wird als Signal genutzt, um das Pump-Programm zu beenden.

Die Erfindung ist nicht beschränkt auf die hier dargestellten Ausführungsbeispiele. Vielmehr ist es möglich, durch Kombination und Modifikation der genannten Mittel und Merkmale weitere Ausführungsvarianten zu realisieren, ohne den Rahmen der Erfindung zu verlassen.

Bezugszeichenliste

1 Automatischer Probensammler
2 Förderleitung
3 Sammelgefäß
4 gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere, die bei einer begrenzten Druckdifferenz zusammenbricht.
5 druckbeständige gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere
6 Flüssigkeitszuleitung
7 Gasableitung
8 Fördervorrichtung
9 Ventil
10 Drucksensor

Patentansprüche

1. Automatischer Probensammler (1) für Flüssigkeiten, bei dem
   - ein Sammelgefäß (3) oder mehrere in Reihe angeordnete Sammelgefäße (3) mit einer Förderleitung (2) über eine Flüssigkeitszuleitung (6) verbunden sind,
   - die Förderleitung (2) zwischen den Flüssigkeitszuleitungen (6) benachbarter Sammelgefäße (3) eine im trockenen Zustand gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere (4), die für Flüssigkeiten nach Überschreiten einer begrenzten Druckdifferenz durchlässig wird, aufweist und
   - eine Vorrichtung integriert ist, durch welche der weitere Zustrom zum Sammelgefäß (3) durch die Flüssigkeitszuleitung (6) nach der Füllung des zugehörigen Sammelgefäßes (3) verhindert wird.

2. Automatischer Probensammler (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
   - die Vorrichtung, welche dem Zustrom zum Sammelgefäß (3) durch die Flüssigkeitszuleitung (6) nach Füllung des Sammelgefäßes (3) verhindert, als gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere (5), deren Zusammenbruch eine größere Druckdifferenz erfordert als der Zusammenbruch der Flüssigkeitsbarriere (4), ausgebildet ist und
   - die gasdurchlässige Flüssigkeitsbarriere (5) direkt mit der Atmosphäre verbunden oder in eine Gasableitung (7) integriert ist.

3. Automatischer Probensammler (1) nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
   jedes Sammelgefäß (3) durch die Flüssigkeitszuleitung (6) und eine weitere in Flussrichtung nachfolgende nach außen abgeschlossene Gasableitung (7) mit der Förderleitung (2) verbunden ist und die Flüssigkeitsbarriere (4) zwischen der Flüssigkeitszuleitung (6) und der Gasableitung (7) des Sammelgefäßes (3) angeordnet ist.

4. Automatischer Probensammler (1) nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Sammelgefäß (3) mit einer Gasableitung (7) verbunden ist, die nicht mit der Förderleitung (2) sondern auf anderem Wege mit der Atmosphäre oder einem größeren geschlossenen Raum verbunden ist.

5. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Förderleitung (2) und/oder die Sammelgefäße (3) in einen Feststoffkörper eingearbeitet sind.

6. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, dass
er ausschließlich aus autoklavierbaren Materialien besteht.

7. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Sammelgefäße (3) von der Förderleitung (2) trennbar sind.

8. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in die Förderleitung (2) eine Fördervorrichtung (8) in Form einer Pumpe oder Saugvorrichtung integriert ist.

9. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
in die Förderleitung (2) ein Ventil (9) integriert ist.

10. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Förderleitung (2) einen Drucksensor (10) enthält.

11. Automatischer Probesammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 8 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, dass
eine Steuerung für die Fördereinrichtung (8) oder das Ventil (9) angeordnet ist.

12. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, dass
seine gasgefüllten Hohlräume ein Schutzgas wie Stickstoff, Argon oder dergleichen enthalten.

13. Automatischer Probensammler (1) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
in den Probensammler eine Kühlvorrichtung, vorzugsweise eine Peltier-Kühlvorrichtung, für die Sammelgefäße integriert ist.

14. Automatischer Probensammler (1) nach Anspruch 1 oder Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Vorrichtung, welche die Strömung in der Flüssigkeitszuleitung (6) nach Füllung des Sammelgefäßes (3) verhindert, als Kryostat ausgebildet ist, der die Temperatur der Flüssigkeit in der Förderleitung (2) über dem Gefrierpunkt und die Temperatur in den Sammelgefäßen (3) unter dem Gefrierpunkt der zu sammelnden Flüssigkeit hält.

15. Verfahren zur Entnahme einer oder mehrerer Proben einer Flüssigkeit aus einem Flüssigkeitsstrom, bei welchem
- die Flüssigkeit in einer Förderleitung (2) eines Probensammlers (1) bis zu einer gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarriere (4) und einer Flüssigkeitszuleitung (6), die vor der gasdurchlässigen Flüssigkeitsbarriere (4) von der Förderleitung (2) abzweigt und in ein Sammelgefäß (3) mündet, geführt wird,
- anschließend über die Flüssigkeitszuleitung (6) das Sammelgefäß (3) gefüllt wird,
- anschließend der Zustrom der Flüssigkeit durch die Flüssigkeitszuleitung (6) unterbrochen wird, daraufhin
- die Flüssigkeitsbarriere (4) überwunden wird und
- die Flüssigkeit durch die Flüssigkeitsleitung (2) weiterströmt.

16. Verfahren nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet, dass
- die Druckdifferenz zwischen der Flüssigkeit in der Förderleitung (2) und einem Referenzdruck gemessen und
- die Zunahme des Druckes in der Förderleitung (2) nach der Füllung eines Probengefäßes (3) oder die beim Zusammenbrechen der Flüssigkeitsbarriere (4) erfolgende Abnahme dieses Druckes als Signal zur Unterbrechung des Zustroms der Flüssigkeit in der Förderleitung (2) mit Hilfe eines Ventils (9), einer steuerbaren Pumpe oder dergleichen dient.

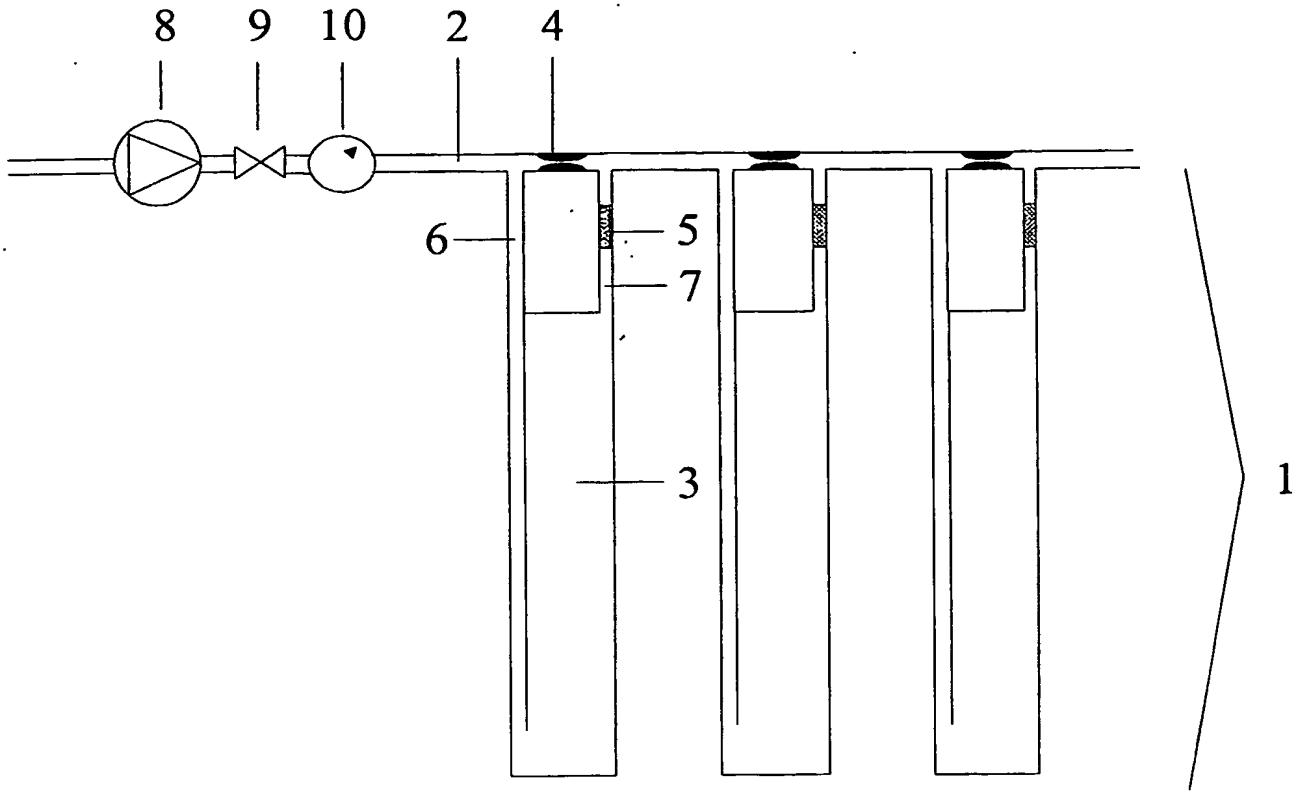
17. Verfahren nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet, dass
nach Unterbrechung der Zustrom der Flüssigkeit automatisch oder manuell zu einer festgelegten Zeit durch Steuerung eines Ventils (9) oder einer Fördervorrichtung (8) wieder in Gang gesetzt wird.

18. Verwendung eines automatischen Probesammlers nach wenigstens einem der Ansprüche 1-14 und eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 15 bis 17 zur zeitlich geordneten Ablage von Flüssigkeitsproben aus einem Flüssigkeitsstrom ohne den Einsatz beweglicher Teile und ohne äußere Energiequelle.

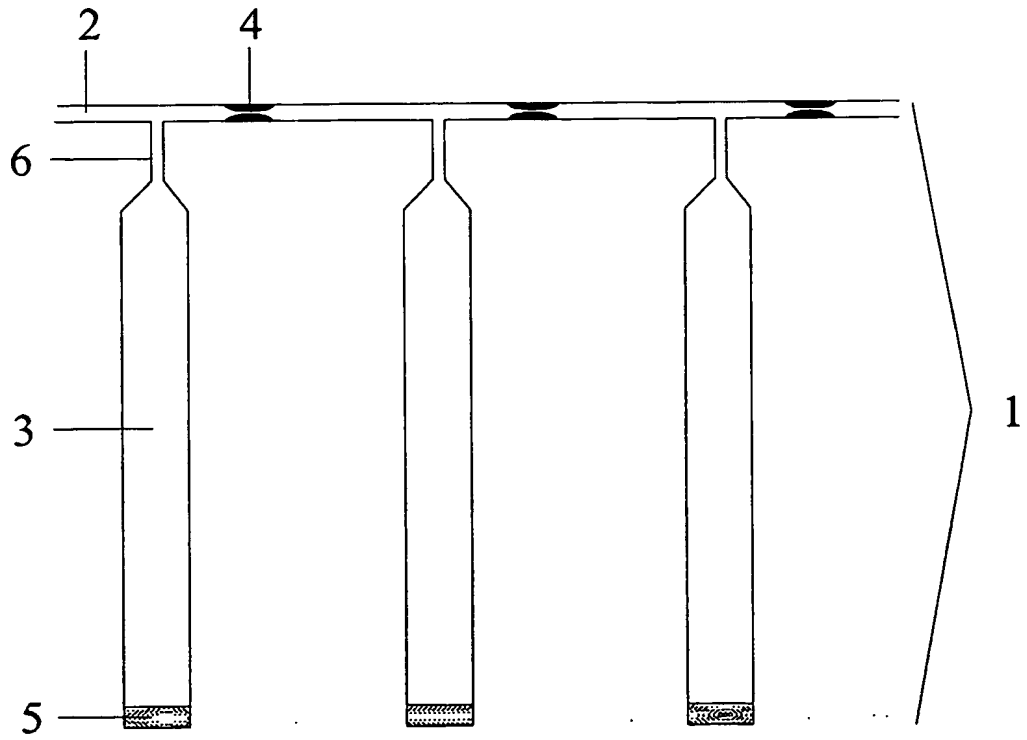
19. Verwendung eines automatischen Probesammlers (1) nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 14 und eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 15 bis 17 zur zeitlich geordneten Ablage von Flüssigkeitsfraktionen unter Wasser oder in einer Schutzgasatmosphäre.

20. Verwendung eines automatischen Probesammlers (1) nach Anspruch 14 und des Verfahrens nach Anspruch 15 zum zeitlich geordneten Einfrieren flüssiger Proben.

21. Verwendung eines automatischen Probesammlers (1) nach wenigstens einem der Ansprüche 18 bis 20 zur Ablage von Flüssigkeitsfraktionen aus einer Chromatographiesäule, einer Elektrophoreseapparatur, einem Reaktionsgefäß, einem Kulturgefäß, einem Fermentor, einem Gewässer, dem Gewässergrund, aus dem Boden, aus einem pflanzlichen, tierischen oder menschlichen Gewebe oder Organ oder dergleichen.



Figur 1a



Figur 1b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N30/82 B01L3/00 G01N1/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 284 872 A (CHARRET JEAN) 9 April 1976 (1976-04-09) the whole document	1,2,4-8, 15,18, 19,21
X	WO 01 78893 A (DANTSKER GENE ;PEZZUTO MARCI (US); NANOSTREAM INC (US); CONNOR STE) 25 October 2001 (2001-10-25) page 10, line 8 -page 11, line 3 page 15, line 14 -page 15, line 26 page 16, line 1 -page 16, line 15 page 10, line 1 -page 10, line 7	1,2,4-6, 8-11, 15-19,21
X Y	US 4 258 758 A (NYGARDS NILS) 31 March 1981 (1981-03-31) the whole document	1,2,4,7 6,13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 August 2003	18/08/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Tiede, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03014

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3 307 371 A (NICHOLAS ANDROS) 7 March 1967 (1967-03-07)	13
A	column 1	14,20
Y	US 5 701 937 A (TRONCHET JEAN ET AL) 30 December 1997 (1997-12-30) column 1 -column 2	6
X	US 2 884 021 A (VICTOR GINSBURG) 28 April 1959 (1959-04-28) the whole document	1
A	WO 00 22436 A (MYRIAD GENETICS INC ;BIOMICRO SYSTEMS INC (US)) 20 April 2000 (2000-04-20) the whole document	1
A	EP 0 282 840 A (BECTON DICKINSON CO) 21 September 1988 (1988-09-21) column 3, line 1 -column 4, line 10; figure 6 column 7	3
A	US 4 490 982 A (CHRISTMAS MICHAEL J) 1 January 1985 (1985-01-01) the whole document	13,14,20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/03014

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2284872	A	09-04-1976	FR	2284872 A1	09-04-1976
WO 0178893	A	25-10-2001	US	6561208 B1	13-05-2003
			AU	5704701 A	30-10-2001
			EP	1276565 A2	22-01-2003
			WO	0178893 A2	25-10-2001
			US	2002166582 A1	14-11-2002
US 4258758	A	31-03-1981	NONE		
US 3307371	A	07-03-1967	NONE		
US 5701937	A	30-12-1997	AU	670474 B2	18-07-1996
			AU	5438394 A	08-06-1994
			CA	2148831 A1	26-05-1994
			EP	0667762 A1	23-08-1995
			FI	952195 A	08-05-1995
			NO	951795 A	10-07-1995
			NZ	257681 A	22-09-1997
			WO	9410965 A1	26-05-1994
US 2884021	A	28-04-1959	NONE		
WO 0022436	A	20-04-2000	AU	763497 B2	24-07-2003
			AU	6426899 A	01-05-2000
			BR	9914554 A	26-06-2001
			CA	2347182 A1	20-04-2000
			CN	1326549 T	12-12-2001
			EP	1125129 A1	22-08-2001
			JP	2002527250 T	27-08-2002
			US	6591852 B1	15-07-2003
			WO	0022436 A1	20-04-2000
			US	6296020 B1	02-10-2001
			US	2002036018 A1	28-03-2002
EP 0282840	A	21-09-1988	US	4806316 A	21-02-1989
			AT	89601 T	15-06-1993
			AU	604857 B2	03-01-1991
			AU	1300588 A	15-09-1988
			CA	1308635 C	13-10-1992
			DE	3881085 D1	24-06-1993
			DE	3881085 T2	02-09-1993
			DK	146888 A	18-09-1988
			EP	0282840 A2	21-09-1988
			ES	2040283 T3	16-10-1993
			FI	881257 A ,B,	18-09-1988
			JP	1742022 C	15-03-1993
			JP	4026902 B	08-05-1992
			JP	63258650 A	26-10-1988
US 4490982	A	01-01-1985	DE	3238535 A1	19-04-1984
			US	4474015 A	02-10-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03014

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 G01N30/82 B01L3/00 G01N1/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 284 872 A (CHARRET JEAN) 9. April 1976 (1976-04-09) das ganze Dokument ---	1,2,4-8, 15,18, 19,21
X	WO 01 78893 A (DANTSKER GENE ;PEZZUTO MARCI (US); NANOSTREAM INC (US); CONNOR STE) 25. Oktober 2001 (2001-10-25) Seite 10, Zeile 8 -Seite 11, Zeile 3 Seite 15, Zeile 14 -Seite 15, Zeile 26 Seite 16, Zeile 1 -Seite 16, Zeile 15 Seite 10, Zeile 1 -Seite 10, Zeile 7 ---	1,2,4-6, 8-11, 15-19,21
X Y	US 4 258 758 A (NYGARDS NILS) 31. März 1981 (1981-03-31) das ganze Dokument --- -/--	1,2,4,7 6,13

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
8. August 2003	18/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Tiede, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03014

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 3 307 371 A (NICHOLAS ANDROS) 7. März 1967 (1967-03-07)	13
A	Spalte 1	14,20
Y	US 5 701 937 A (TRONCHET JEAN ET AL) 30. Dezember 1997 (1997-12-30) Spalte 1 -Spalte 2	6
X	US 2 884 021 A (VICTOR GINSBURG) 28. April 1959 (1959-04-28) das ganze Dokument	1
A	WO 00 22436 A (MYRIAD GENETICS INC ;BIOMICRO SYSTEMS INC (US)) 20. April 2000 (2000-04-20) das ganze Dokument	1
A	EP 0 282 840 A (BECTON DICKINSON CO) 21. September 1988 (1988-09-21) Spalte 3, Zeile 1 -Spalte 4, Zeile 10; Abbildung 6 Spalte 7	3
A	US 4 490 982 A (CHRISTMAS MICHAEL J) 1. Januar 1985 (1985-01-01) das ganze Dokument	13,14,20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 03/03014

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
FR 2284872	A	09-04-1976	FR	2284872 A1	09-04-1976
WO 0178893	A	25-10-2001	US	6561208 B1	13-05-2003
			AU	5704701 A	30-10-2001
			EP	1276565 A2	22-01-2003
			WO	0178893 A2	25-10-2001
			US	2002166582 A1	14-11-2002
US 4258758	A	31-03-1981	KEINE		
US 3307371	A	07-03-1967	KEINE		
US 5701937	A	30-12-1997	AU	670474 B2	18-07-1996
			AU	5438394 A	08-06-1994
			CA	2148831 A1	26-05-1994
			EP	0667762 A1	23-08-1995
			FI	952195 A	08-05-1995
			NO	951795 A	10-07-1995
			NZ	257681 A	22-09-1997
			WO	9410965 A1	26-05-1994
US 2884021	A	28-04-1959	KEINE		
WO 0022436	A	20-04-2000	AU	763497 B2	24-07-2003
			AU	6426899 A	01-05-2000
			BR	9914554 A	26-06-2001
			CA	2347182 A1	20-04-2000
			CN	1326549 T	12-12-2001
			EP	1125129 A1	22-08-2001
			JP	2002527250 T	27-08-2002
			US	6591852 B1	15-07-2003
			WO	0022436 A1	20-04-2000
			US	6296020 B1	02-10-2001
			US	2002036018 A1	28-03-2002
EP 0282840	A	21-09-1988	US	4806316 A	21-02-1989
			AT	89601 T	15-06-1993
			AU	604857 B2	03-01-1991
			AU	1300588 A	15-09-1988
			CA	1308635 C	13-10-1992
			DE	3881085 D1	24-06-1993
			DE	3881085 T2	02-09-1993
			DK	146888 A	18-09-1988
			EP	0282840 A2	21-09-1988
			ES	2040283 T3	16-10-1993
			FI	881257 A ,B,	18-09-1988
			JP	1742022 C	15-03-1993
			JP	4026902 B	08-05-1992
			JP	63258650 A	26-10-1988
US 4490982	A	01-01-1985	DE	3238535 A1	19-04-1984
			US	4474015 A	02-10-1984